Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Göttingen
Direktor: Prof. Dr. Schoen

Der Einfluß des Typhusgiftes auf das Blutbild von Mäusen und Ratten bei Galle-Hyperleukocytose

---

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
zu Göttingen

vorgelegt
am 15. April 1940
von

Karl Dietzmann
aus Magdeburg

GÖTTINGEN 1940
BUCHDRUCKEREI FERDINAND PIEPER / WEENDE-GÖTTINGEN

Dekan: Prof. Dr. Rud. Stich
Berichterstatter: Doz. Dr. med. habil. H. J. Wolf
Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. Schoen

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Mai 1940

Beim Typhus abdominalis findet man typische Veränderungen im Blut. In den ersten Tagen der Erkrankung kommt es zu einer mäßigen Leukocytose, die dann sehr schnell wieder zurückgeht und zur Leukopenie wird. Die Zahl der Leukocyten im cmm sinkt auf 4000—2000, selbst auf 1000 herab. Diese Leukopenie ist nachweisbar bis zum vierten Stadium der Erkrankung und geht erst allmählich in der Rekonvalescenz zurück. Das rote Blutbild zeigt ebenfalls Veränderungen, im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer Anämie, die durch Blutungen aus aufgebrochenen Darmgeschwüren sehr hochgradig werden kann.

Neben den bakteriologischen und serologischen Untersuchungen dient der Nachweis der Leukopenie als wichtiges diagnostisches Mittel. Das Zustandekommen der Leukopenie ist jedoch bisher noch nicht sicher geklärt worden. Theoretisch bestehen mehrere Möglichkeiten: Es kann das Verhältnis von Bildung und Zerfall der Blutkörperchen gestört sein, erstens dadurch, daß ein vermehrter Zerfall der Blutkörperchen stattfindet, sodaß die Bildung neuer Blutkörperchen nicht ausreicht, um die Zahl auf der Norm zu erhalten. Oder es kann die Bildung neuer Blutkörperchen gehemmt sein, es kommen weniger Blutkörperchen in die Blutbahn, sodaß bei normalem Zerfall die Gesamtzahl sinken muß. Eine dritte Möglichkeit wäre, daß Bildung und Zerfall normal sind, daß aber die neuen Blutkörperchen nicht in die Blutbahn gelangen, sondern in den blutbildenden Organen zurückgehalten werden.

Nach Naegeli ist die Ursache für die gesamten Veränderungen im Blutbild beim Typhus in einer toxischen Schädigung des Knochenmarks zu suchen. Er ist also der Meinung, daß die Bildung neuer Blutkörperchen gehemmt ist. Derselben Ansicht ist auch Schittenhelm, er schreibt, daß es beim Typhus durch Sekundärinfektionen, wie Pneumonien, Milzabscesse, Peritonitiden, usw. wieder zu Hyperleukozytosen kommen kann, das braucht aber nicht regelmäßig der Fall zu sein, da häufig das Knochenmark durch die Typhustoxine so hochgradig geschädigt ist, daß eine Leukocytenneuproduktion nicht mehr einzutreten vermag. Staehelin führt an, daß jede Komplikation, eine einfache Eiterung oder auch eine Leukämie, die Gesetzmäßigkeit der Typhusleukopenie stört und wieder eine Leukocytose eintreten läßt. Das Fehlen der Leukocytose bei eintretenden Komplikationen ist immer ein ernstes Zeichen.

Nach Schottmüller wird die Leukopenie dadurch erklärt, daß die Typhusbazillen im Allgemeinen nicht die Eigenschaft haben, am Ort ihrer Ansiedlung Eiterungen zu erzeugen.

Frank ist der Meinung, daß es einen Formen-Kreis der splenomesaraischen Leukomyelotoxikose gibt, bei denen durch Wucherung splenoiden Gewebes toxische Stoffe gebildet werden. Frank spricht daher von einer endothelial-makrophagischen Milz-Drüsen-Hyperplasie und glaubt, daß durch diese toxisch auf das Knochenmark wirkenden Stoffe Granulocyten sowohl wie Blutplättchen verringert würden. Wenn sie aus dem Blut verschwinden und auch durch leukotaktische Reize nicht mehr hervorgelockt werden können, so entwickeln sich gesetzmäßig zwei Reihen von Erscheinungen, eine hämorrhagische Diathese und tiefgreifende nekrotische Prozesse mit anschließender septischer Allgemeininfektion. Er rechnet dazu den Typhus, Kalaazar, Fälle von akuter Leukämie und aplastische Anämien.

Neuere Untersuchungen stützen sich auf die Beobachtung des Knochenmarks. Durch den geringfügigen Eingriff der Sternalpunktion ist es ein leichtes, das Knochenmark beim Kranken mehrmals zu untersuchen. So schreibt Schulten: Die meisten Infektionskrankheiten gehen mit einer Veränderung des weißen Blutbildes einher, die auf eine pathologische Marktätigkeit hinweisen, vor allem mit einer Leukocytose und mit einer Linksverschiebung, d. h. mit vermehrtem Auftreten unreifer neutrophiler Leukocyten. Es ist nicht immer leicht zu sagen, ob dabei primär die Peripherie oder das Knochenmark verändert ist; mit anderen Worten, ob die Toxine der Bakterien zunächst das Knochenmark angreifen, seine Tätigkeit beeinflussen und dadurch sekundär das Blut pathologisch wird, oder ob der durch Bakterien- oder Toxineinwirkung vermehrte Leukocytenverbrauch in der Peripherie es ist, der erst sekundär das Knochenmark beeinflußt. Jedenfalls findet man meist auch im Knochenmark Zeichen einer lebhaften Neubildung myeloischer Zellen, wobei naturgemäß gleichfalls häufig jugendliche Zellen in vermehrter Zahl auftreten, so daß man auch von einer Linksverschiebung im Knochenmark sprechen kann. Der Grad der Linksverschiebung im Blut und Knochenmark geht keineswegs immer parallel. Ebenso kann man einem Knochenmark nicht ansehen, ob es von einer Infektion mit Leukocytose oder Leukopenie im peripherem Blut stammt.

Besonders eingehend hat man sich mit den Myeloblasten bei Infektionskrankheiten beschäftigt, vor allem in Hinsicht auf die Unterscheidung gegenüber Leukämien. Es scheint, daß eine hochgradige Vermehrung der Myeloblasten, ein sog. Myeloblastenmark, fast absolut beweisend für das Vorliegen einer Leukämie ist.

Bei den meisten Infektionskrankheiten findet man überhaupt keine Vermehrung der Myeloblasten, d. h. die Linksverschiebung geht nicht über die Promyelocyten hinaus. Auch Nordensons Erfahrungen decken sich damit, er fand meist keine Vermehrung der Myeloblasten und vor allem keine Reifestörung, wie sie bei Leukämien oft beobachtet wird. Barta dagegen gibt an, daß er in manchen Fällen ein Infektionsmark nicht von dem einer myeloischen Leukämie habe unterscheiden können. Dieser Autor fand bei Typhus und schwerer Sepsis manchmal eine Verminderung der granulierten Elemente und dadurch eine relative Vermehrung der Myeloblasten.

Besonders häufig ist das Knochenmarksbild beim Typhus abdominalis untersucht worden; ohne daß man zu ganz einheitlichen Ergebnissen gekommen wäre; das hängt offenbar zum Teil mit der Schwere der einzelnen Krankheitsfälle und mit dem Zeitpunkt der Punktion zusammen. Henning fand ein besonders reiches Zellmark. — Wird im Blut eine Eosinophilie beobachtet, so besteht auch meist eine solche im Knochenmark. Andererseits kommen Vermehrungen der eosinophilen Zellen im Mark vor ohne gleichzeitige Bluteosinophilie. Selbst Fehlen der eosinophilen Zellen im Blut wurde bei normalen oder erhöhten Werten im Mark gefunden. Wenn also Differenzen zwischen Knochenmark und Blut bestehen, so scheinen sie fast stets zu ungunsten des Blutes auszufallen. So berichtet Barta, daß die Eosinophilen beim Typhus im Knochenmark im Gegensatz zu den bekannten Verhältnissen im Blut fast niemals völlig fehlen. Eine Verminderung der Eosinophilen im Blut kann also ebenso wie die anderen Blutelemente, sowohl durch Mangel der Stammzellen im Knochenmark als auch durch eine ungenügende Reifung oder Ausschwemmung hervorgerufen sein.

Letzteres wird auch durch die Versuche von Wolf, Tschesche und Kröger bestätigt, sie fanden bei mit Typhustoxin behandelten Kaninchen ebenso tiefgreifende Veränderungen des peripheren Blutbildes wie beim menschlichen Typhus, Leukopenie, Thrombopenie und schwere Anämie. Die Anämie stand hier im Vordergrund der Beobachtung, sie erreichte derartige Grade, wie man sie bei einem an Typhus erkrankten Menschen selten beobachtet. Auf dem Tiefpunkt der Anämie wurden Knochenmarksuntersuchungen gemacht; Knochenmarkspunktionen waren wegen der Kleinheit der Knochen nicht durchführbar, deshalb wurden Teile von Rippen reseziert. Die Untersuchungen des Knochenmarks ergaben dabei, daß eine Vermehrung der unreifen roten und weißen Markzellen stattgefunden hatte. Es zeigte sich, daß die segment- und stabkernigen Zellen zurückgegangen waren und es zu einem starken Überwiegen der Myelocyten und Promyelocyten gekommen war. Diese Tierversuche zeigten, daß die beim menschlichen Typhus so besonders in die

Augen fallende Leukopenie nur ein Teilsymptom einer allgemeinen Knochenmarkseinwirkung des Typhusgiftes ist. Die Versuche zeigten weiterhin, daß es nicht angeht, von einem Knochenmarksschaden schlechthin zu sprechen. Die Versuche haben auch den Beweis erbracht, daß das „geschädigte" Mark unter bestimmten Bedingungen, nämlich bei Abszeßbildung, sehr wohl in der Lage ist, mit einer stark vermehrten und langanhaltenden Leukocytenvermehrung zu reagieren. Weiterhin zeigten die Untersuchungen der Knochenmarksausstriche, daß das Knochenmark keineswegs in seiner Funktion gelähmt ist, sondern im Gegenteil besonders reich ist an jugendlichen, zum Teil unreifen Vorstufen der Knochenmarkszellen. Dieser Befund spricht nicht für einen Knochenmarksschaden, sondern eher für eine Ausschwemmungs-, vielleicht mehr noch für eine Reifungssperre im Knochenmark. Im gleichen Sinne ist die Beobachtung zu bewerten, daß fast unmittelbar nach Aufhören der Gifteinwirkung das Knochenmark in der Lage ist, krisenhaft frische junge Zellen in gewaltigem Ausmaß in den Blutkreislauf zu werfen.

Die angeführten Literaturauszüge zeigen, daß bis heute noch nicht völlige Klarheit in dem Zustandekommen der Typhusleukopenie herrscht. Nach Naegeli, Schittenhelm und Frank besteht eine toxische Schädigung des Knochenmarks, nach ihrer Ansicht ist das geschädigte Mark nicht in der Lage, neue Leukocyten zu produzieren. Dagegen sprechen die Beobachtungen von Barta, H. J. Wolf, Tschesche, Kröger und J. Wolf und Henning; sie fanden ein sehr zellreiches Mark und darin auch Vorstufen von Zellen, die beim Typhus sonst nicht im peripheren Blut zu finden sind, z. B. Eosinophile.

Im selben Sinne spricht ja die Beobachtung, daß bei eintretenden Komplikationen (Eiterungen) das Knochenmark beim Typhus abdomalis sehr wohl in der Lage ist, Leukocyten in das periphere Blut in vermehrtem Ausmaß abzugeben.

Auf der anderen Seite ist es von besonderem Interesse, daß durch eine interkurrente Erkrankung an Typhus abdominalis die abnorm hohe Leukocytenzahl im peripheren Blute bei Leukämie zum Absinken bis zur Norm gebracht werden kann (s. b. Stähelin), allerdings nur für die Dauer der Typhuskrankheit. Der Typhusgiftstoff vermag also anscheinend für die Dauer seiner Einwirkung eine Ausschwemmungssperre bei der Leukämie zu veranlassen, während umgekehrt ein peripherer Entzündungsreiz die Typhussperre zu durchbrechen vermag.

Meine Aufgabe war es, die Veränderungen des Blutbildes bei Tieren mit Leukocytosen oder besser noch mit Leukämie-ähnlichen Zuständen zu beobachten, unter der Einwirkung des Typhustoxins.

Nach Wolf kann man durch subkutane Injektionen von Typhustoxin, das aus abgetöteten Typhuskulturen gewonnen wird, bei genügend großer Dosierung schwere Anämien mit Leuko- und Thrombopenien bei Tieren erzeugen.

Nach der Methode von Bürger und Uiker gelingt es, durch Trockengalle-Olivenöl-Emulsionen, in subkutanen Injektionen verabreicht, Tiere in leukämieähnliche Zustände zu versetzen. Sie fanden bei mit Galleinjektionen behandelten Mäusen schwere Veränderungen des Blutes, der Leber und der Milz, die den histologischen Bildern der menschlichen Leukämie ähnelten. Auch wurden dabei Leukocytensteigerungen bis zu 60 000 im cmm beobachtet.

Diese Versuche führten wir ebenfalls aus, sie dienten uns als Grundlage für unsere weiteren Versuche.

Versuchsanordnung: Nach der Methode von Bürger stellten wir uns eine 5% Trockengalle-Olivenöl-Emulsion her, indem wir menschliche Galle im Exsiccator eintrockneten. Vom Trockenrückstand nahmen wir 50 mg, die mit einigen Tropfen Aqua dest. angerührt und mit 1 ccm Olivenöl verrieben wurden.

Das Typhustoxin wurde aus Typhusbouillonkulturen hergestellt, die wir durch Autolyse steril werden ließen. Dann wurden die Kulturen enteiweißt mit Liquor ferri oxydati, das den Kulturen im Verhältnis 1 : 2 zugesetzt wurde. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum bei 50 Grad C auf $^1/_{20}$ eingeengt.

Von der Trockengalle-Emulsion injizierten wir Mäusen 2 mal wöchentlich 0,25 ccm subkutan. Einem Teil der Mäuse verabreichten wir dazu täglich 0,01 ccm Typhustoxin, ebenfalls subkutan. Wöchentlich 2 mal wurde ein weiteres Blutbild angefertigt, indem wir dazu Blut aus der Schwanzvene entnahmen. Auf die Beobachtung des roten Blutbildes verzichteten wir, weil wir zur Bestimmung des Hämoglobins eine zu große Menge Blut hätten entnehmen müssen. Ein Versuch, die Hämoglobinpipette zu unterteilen, um mit geringeren Blutmengen auszukommen, zeigte so ungenaue Werte, daß wir die Anfertigung des roten Blutbildes unterließen.

Die Galle, die wir zum Versuch verwandten, erhielten wir zum Teil aus dem Göttinger pathologischen Institut, zum Teil gewannen wir sie durch Duodenalsonde von unseren Patienten. Dabei haben wir keine Unterschiede in der Wirkung der Galle-Emulsion bemerkt. Krankheitszustand oder Todesursache der Patienten hatten auf das Versuchsergebnis keinen Einfluß. Galle von an Leukämie erkrankten Patienten zeigte keine anderen Reaktionen der damit injizierten Mäuse als Galle von Normalen. Der Stoff, der die leukämischen Erscheinungen hervorruft, scheint also in jeder Galle enthalten zu sein. Wahrscheinlich sind es Gallensäureverbindungen, wie es Versuche von Oliver, Samuel und Katzmann zeigen.

Versuchsergebnisse: Zuerst begannen wir die Versuche an ausgewachsenen Ratten durchzuführen. Diese bekamen 2 mal wöchentlich 1 ccm der 5 % Galle-Emulsion injiziert. Bei den ersten beiden Tieren konnten wir eine Erhöhung der Leukocytenzahl auf 172 000 bzw. 83 000 im cmm Blut beobachten. Weitere Versuche an 22 Ratten führten trotz gleicher Versuchsanordnung, bei einigen sogar mit Erhöhung der Gallegaben zwar regelmäßig zu Hyperleukocytosen, aber geringeren Ausmaßes. Wir konnten jedoch bei einigen Ratten eine Leukocytose von 35 000 bis 52 000 feststellen.

Bei den Ratten haben wir auch das rote Blutbild beobachtet. Dabei ist zu erwähnen, daß bei einigen Ratten, die außer Galle auch Typhustoxininjektionen bekamen, keine Anämie auftrat, ein Befund, der sicher darauf zurückzuführen ist, daß auch in der Galle der antiperniciöse Stoff vorhanden war, der die Typhusanämie nicht zustande kommen ließ. Ähnliches beobachteten Seiderhelm und Tammann.

Dann begannen wir die Versuche an Mäusen durchzuführen, wie es auch Bürger und Uiker beschrieben haben. Von 35 Mäusen haben wir 24 in einer Zeit von 4—11 Wochen im Versuch beobachten können, die anderen verstarben vorzeitig.

Als Ausgangswerte für die Leukocytenzahl fanden wir bei den Mäusen 8600—15 000 im cmm. Bei den Mäusen gelang es, regelmäßig Leukocytosen von 40 000 bis 96 000 im cmm Blut zu erzielen.

1. Versuchsreihe:

Einige Mäuse haben wir nur mit Galle behandelt, um jeweils die Wirkung der Galle zu beobachten. Diese Mäuse erhielten 2 mal wöchentlich 0,25 ccm einer 5 % Trockengalle-Emulsion injiziert. Nach 3 bis 4 Wochen erreichten wir dabei stets einen starken Anstieg der Leukocytenzahl, bei einigen bis über 90 000 im cmm Blut.

Im Blutausstrich fanden wir dabei vorwiegend neutrophile Leukocyten mit ihren Vorstufen. In zwei Fällen fanden wir eine Vermehrung der lymphocytären Elemente.

Einige Tiere starben gleich auf der Höhe der Leukocytose, andere konnten wir wenige Wochen auf der Höhe halten, dann ging die Leukocytosenzahl etwas herunter, ehe die Tiere ad exitum kamen.

Bei den verstorbenen Tieren ergab die Sektion eine starke Vergrößerung von Leber und Milz. Die histologischen Bilder von Milz und Leber zeigten Veränderungen, wie sie ähnlich Bürger und Uiker bei ihren Versuchstieren beschrieben haben, die aber nicht ohne Weiteres mit den charakteristischen Veränderungen bei der menschlichen Leukämie identifiziert werden dürfen.

Die Knochenmarksuntersuchungen, die wir bei den kleinen Tieren erst nach dem Exitus vornehmen konnten, ergaben ein sehr zellreiches

Mark mit Vorstufen der granulierten Blutelemente, darunter auch viele unreife Leukocytenformen.

Die Kurve I zeigt das Ansteigen der Leukocyten bei zwei Tieren, die nur Galleinjektionen erhielten. Maus 23 reagierte auf die Injektionen mit einem ganz steilen Anstieg der Leukocytenzahl, innerhalb einer Versuchszeit von 4 Wochen erreichten wir eine Erhöhung von 16 000 auf 94 000. Zwei Tage nach der letzten Zählung verstarb das Tier. Es ist hier vielleicht eine Parallele zu ziehen mit der akuten menschlichen Leukämie, die auch schnell zum Tode führt. Maus 31 wurde zum Teil mit derselben Galle behandelt, die Kurve zeigt hier ein langsameres Ansteigen der Leukocytenwerte, auch wurde nur eine Erhöhung bis zu 68 000 erzielt, dann war ein Absinken zu verzeichnen auf 63 000, ehe hier nach 9 Wochen Versuchsdauer der Exitus eintrat.

Als Nebenerscheinungen beobachteten wir hier bei einigen Tieren in der 3. bis 4. Versuchswoche Veränderungen der Haut. (Auch Bürger und Uiker deuten in ihrem Bericht Hautveränderungen an). Die Haut wurde dünn und glänzend und die Haare fielen aus. Nur an der Schnauze, an den Ohren, um die Augen herum und in den Nackenfalten blieben wenige Haare stehen. Die Tiere sahen ganz kahl und nackt aus. Es ist möglich, daß der durch die Galleinjektionen künstlich herbeigeführte Ikterus einen derartigen Juckreiz verursachte, daß die Hautveränderungen nur als Kratzeffekte anzusehen sind. Vielleicht aber ist der Haarausfall auch auf eine Veränderung im Sterinstoffwechsel zurückzuführen, denn durch die Galle-Olivenöl-Injektionen sind den Tieren sehr viel Sterine zugeführt worden.

2. Versuchsreihe:

Einige Mäuse bekamen zu Anfang wöchentlich 2 mal 0,25 ccm Galleemulsion injiziert. Nach 2—3 Wochen, wenn ein Ansteigen der Leukocytenzahlen festgestellt wurde, bekamen sie zusätzlich täglich 0,01 ccm Typhustoxin. Dabei ist es uns in jedem Falle gelungen, ein weiteres Ansteigen der Leukocytenzahl zu verhindern, und die Gesamtzahl wieder herabzudrücken. Eine Leukopenie haben wir dabei jedoch nie erreicht. Nur in einem Falle ging die Zahl der Leukocyten etwas unter den Anfangswert herunter.

Im Blutausstrich fanden wir zu Anfang während der Leukocytenzunahme ebenfalls eine Ausschwemmung unreifer und jugendlicher Leukocyten. Nach Typhusinjektionen war dann eine Abnahme der Leukocytenzahl festzustellen, damit ging auch die Linksverschiebung, wenn auch nicht plötzlich, so doch merklich zurück (Siehe Tabelle I).

Kurve III stellt die Zu- und Abnahme der Leukocytenzahl während des Versuches dar. Dieses Tier konnten wir trotz täglicher Injektion von Typhustoxin und 2 mal wöchentlicher Injektion von Galle-

Emulsion 12 Wochen im Versuch beobachten. Bei Versuchsbeginn betrug die Zahl der Leukocyten 11 400 im cmm, nach 3 wöchentlicher Behandlung mit Galle-Emulsion stieg die Zahl der Leukocyten auf 33 000 an, dann setzten wir mit Typhustoxingaben ein. Nach einer Woche waren die Leukocyten auf 19 200 heruntergegangen und blieben während der nächsten 5 Wochen bei gleichzeitiger Galle- und Typhustoxin-Behandlung immer auf dieser Höhe, zwischen 17 800 und 20 000. Von der neunten Woche ab stieg die Leukocytenzahl trotz Verabreichung von Typhustoxin auf 22 000—26 000—35 000 in der 12. Woche, als die Maus ad exitum kam. Diese Steigerung der Leukocyten im späteren Verlauf des Versuches war auf starke Abscessbildung zurückzuführen. Die Typhustoxininjektionen sind sehr schmerzhaft und machen auf die Dauer Nekrosen und Abscesse an der Injektionsstelle. Dieser Versuch zeigte also deutlich, daß wir durch das Typhustoxin wohl die Wirkung der Galleinjektionen aufheben konnten, zum Mindesten für einen längeren Zeitabschnitt, daß wir aber damit keinen Einfluß auf die Leukocytose, die durch Abscessbildung verursacht wurde, ausüben konnten.

Bei der Kurve II sehen wir einen Sonderfall. Am Ende der dritten Woche finden wir einen geringen Anstieg der Leukocytenzahl, dann fällt diese wieder ab. Nach weiteren zwei Wochen tritt erst die Hyperleukocytose ein. Die Maus 10 war zuerst mit Maus 8 in einem Käfig zusammen. Maus 8 erhielt nach der dritten Woche täglich Typhustoxininjektionen. Darauf ging die Leukocytenzahl bei Maus 8 herunter, aber auch bei Maus 10, die im selben Käfig war, war ein deutliches Absinken zu bemerken. Letzteres ist sicher darauf zurückzuführen, daß Maus 10, das von Maus 8 unverändert durch Darm und Niere ausgeschiedene Typhustoxin peroral aufgenommen hat. Diese Annahme wird bestätigt durch Beobachtungen bei anderen Versuchen. In einem Sammelkäfig wurden nur einige Tiere mit Typhustoxin behandelt, dabei wurde festgestellt, daß bei den Tieren, die nicht mit Typhus behandelt wurden, der Agglutinationstiter auf Typhus im Blute ebenfalls stieg. Maus 10 wurde daraufhin in einen anderen Käfig gebracht, und nun kam auch hier eine Hyperleukocytose bis zu 73 000 zustande.

3. Versuchsreihe:

Mehreren Mäusen gaben wir gleich vom ersten Versuchstage an 2 mal wöchentlich 0,25 ccm Galleemulsion und täglich 0,01 ccm Typhustoxin. Hier haben wir in fast allen Fällen verhindern können, daß es zu einer derartigen Hyperleukocytose kam wie bei den „Nur-Galle-Tieren", oder auch wie bei den Tieren der 2. Versuchsreihe. Die Kurven (Siehe Kurve IV) zeigen auch hier zu Anfang eine geringe Leukocytose. Danach fällt die Leukocytenzahl aber wieder ab und

hält sich während der ganzen Versuchsdauer auf einer bestimmten Höhe, falls nicht Absceßbildung auftritt. Eine Leukopenie haben wir hier auch nicht erreichen können.

Bei der Sektion der Tiere ergab sich, daß trotz der Typhusbehandlung und trotz der niedrigen Leukocytenzahlen im peripheren Blut Leber und Milz sehr stark vergrößert waren. Auch das histologische Bild des Knochenmarks, zeigte die gleichen Veränderungen wie bei den nicht mit Typhustoxin behandelten Tieren.

Im Blutausstrich fand man nur geringe Veränderungen, es trat eine leichte Linksverschiebung auf, die aber nur bei Absceßbildung stärkere Grade annahm. Auch bei diesen Tieren zeigte Knochenmark, die charakteristischen Veränderungen infolge der Galle-Behandlung.

Besprechung der Ergebnisse.

Es wurde versucht, Mäuse durch subkutane Injektionen einer 5 % Trockengalle-Olivenöl-Emulsion in einen leukämieartigen Zustand zu versetzen. Dabei erreichten wir nach einer Versuchsdauer von 3 bis 4 Wochen Erhöhung der Leukocytenzahl auf 40 000 bis 96 000 im cmm. Im Blutausstrich fanden wir reichlich Vorstufen und Jugendformen zumeist neutrophiler Leukocyten, in zwei Fällen eine Vermehrung der lymphocytären Blutelemente. Das Knochenmark war sehr zellreich, es enthielt reichlich unreife Vorstufen der Leukocyten.

In der zweiten Versuchsreihe konnten wir nach vorangegangener Steigerung der Leukocytenzahl durch Galleinjektionen einen weiteren Anstieg verhindern und ein Wiederabsinken verursachen, indem wir diesen so vorbehandelten Tieren täglich 0,01 ccm Typhustoxin subkutan injizierten. Gleichzeitig stellten wir im Blutausstrich fest, daß nach Typhustoxingaben und fortlaufender Behandlung mit Galleemulsion eine weitere Ausschwemmung jugendlicher und unreifer Leukocytenformen nicht stattfand. Ungefähr im gleichen Maße, wie die Leukocytose zurückging, verschwand auch die Linksverschiebung im Blut.

In der dritten Versuchsreihe gelang es uns, durch gleichzeitig einsetzende Typhustoxininjektionen und Injektionen der 5 % Galleemulsion, die Wirkung der Galle überhaupt auszuschalten. Die leichte Leukocytose, die während der ersten 2 Wochen auftrat, ist möglicherweise als Entzündungsreiz aufzufassen, wie sie auch bei jeder Typhuserkrankung in den ersten Tagen auftritt. Das Knochenmark war auch hier ein sehr zellreiches, es finden sich zahlreiche unreife Zellen der myeloischen Reihe, auch eosinophile Zellen; im Blutausstrich dagegen fanden wir nur eine geringe Linksverschiebung, nur wenige stabkernige, aber sonst keine unreifen Zellen, wie wir sie bei den

Tieren der ersten Versuchsreihe beobachteten. Man hatte den Eindruck, daß es sich hier nicht um ein geschädigtes Knochenmark handelte, sondern in erster Linie um eine Ausschwemmungssperre der infolge subkutaner Galleinjektionen überreichlich gebildeten Leukocyten.

Bei all unseren Versuchen haben wir immer beobachtet, daß bei den Typhustieren die Leukocytenzahl niedrig blieb, so lange keine Komplikationen hinzutraten. Wenn sich jedoch Abscesse bildeten, dann wurde auch hier die Typhusschranke durchbrochen, und es kam zu einer Leukocytose.

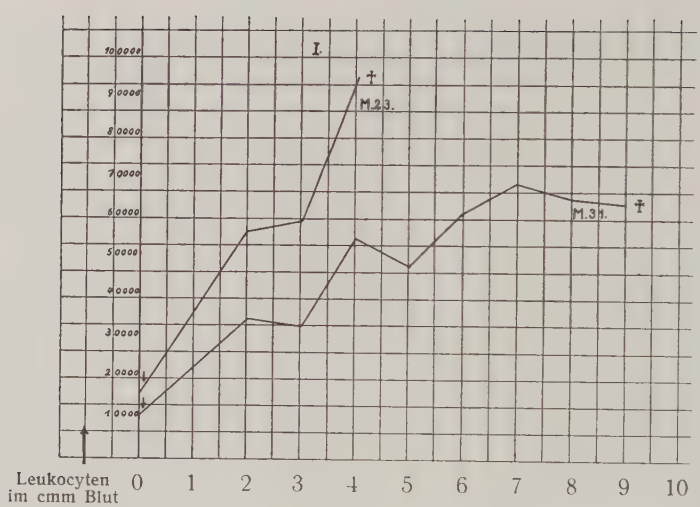
Die Frage, ob es sich bei der Galle-Hyperleukocytose um ein in jeder Hinsicht der menschlichen Leukämie entsprechendes Zustandsbild handelt, kann hier nicht entschieden werden. Es war jedoch auffallend, daß die Gallen-Hyperleukocytose in ihrem peripheren Erscheinungsbild durch das Typhustoxin sehr wesentlich beeinflußt wurde: Die sehr hohen Leukocytenzahlen fielen scharf ab, trotz weiterer Verabreichung von Gallen-Emulsion, oder es kam bei gleichzeitigem Behandlungsbeginn mit Gallen-Emulsion und Typhustoxin gar nicht zur Ausbildung einer Hyperleukocytose. Dagegen führte, wie schon früher von Wolf und Mitarbeitern beobachtet wurde, das Auftreten von ausgedehnteren Injektionsabscessen ohne Weiteres trotz Verabreichung von Typhustoxin zu einer Leukocytose, die jedoch niemals das Ausmaß der Hyperleukocytose nach Gallen-Emulsionbehandlung annahm.

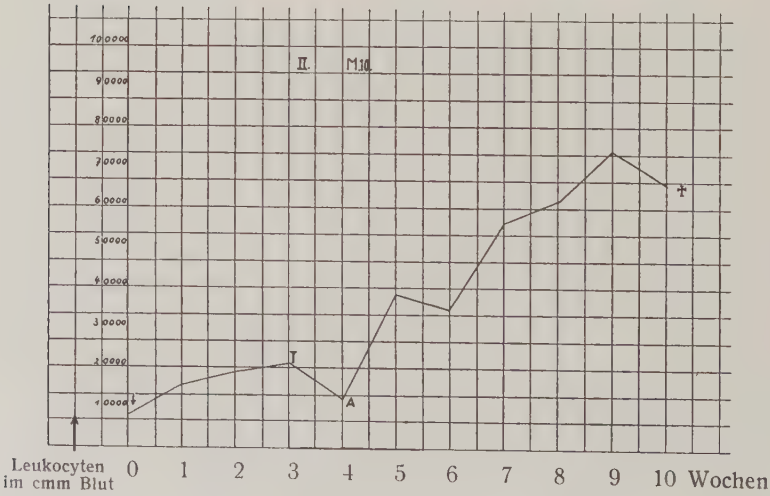
Die Versuchsergebnisse zeigen, daß das Typhustoxin die Ausschwemmung der infolge der Gallen-Injektionen vermehrt gebildeten Leukocyten verhindern kann. Dabei bleiben die Vergrößerungen von Leber und Milz unverändert bestehen. Es handelt sich also in der Tat nur um eine Sperrung der Ausschwemmung. Umgekehrt wird die Typhussperre durch einen Infektionsreiz in der Peripherie ohne Weiteres durchbrochen. Die Versuche ergeben also eine Bestätigung der klinischen Erfahrungen. Sie lassen den Schluß zu, daß die Leukocytenvermehrung im peripheren Blut bei infektiöser Hyperleukocytose auf einem ganz anderen Mechanismus beruht, als die Vermehrung bei Leukämie und bei Leukämie-ähnlichen Zuständen, unter die doch wohl die Gallen-Hyperleukocytose zu rechnen ist.

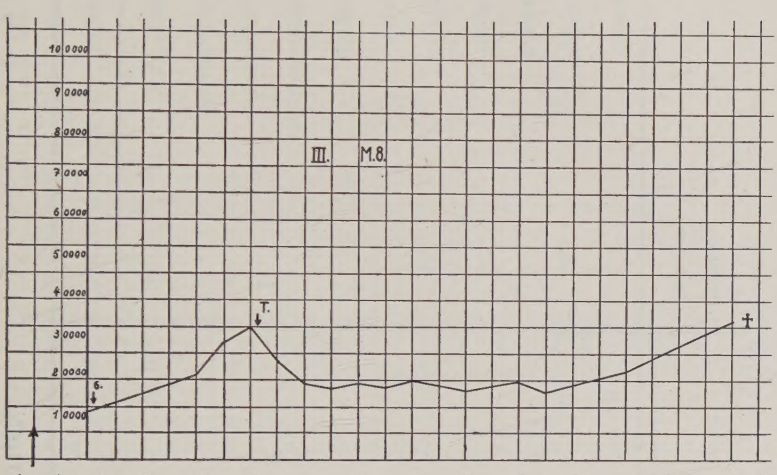
Mit den getroffenen Feststellungen ist zugleich die Frage beantwortet, ob es wohl gelingen könnte, durch Typhustoxin-Injektionen die menschliche Leukämie therapeutisch zu beeinflussen: Abgesehen davon, daß die Gallen-Hyperleukocytose nicht ohne Weiteres mit der menschlichen Leukämie gleichgesetzt werden kann, zeigen die Versuche, daß das Typhustoxin lediglich die Ausschwemmung der vermehrt gebildeten und abgearteten Leukocytosen hemmt, aber keineswegs das Auftreten extramedullärer Zellbildungsherde verhindert.

Zusammenfassung.

1. Durch subkutane Injektionen von Galle-Emulsionen werden bei Ratten und Mäusen Leukämie-ähnliche Zustände hervorgerufen, mit sehr starker Vermehrung der Leukocytenzahlen im peripheren Blut und mit starker Leber- und Milzvergrößerung.
2. Durch Injektion von Typhustoxin gelingt es, die hohen Leukocytenzahlen im peripheren Blut für längere Zeit zum Absinken, meist fast bis zur Norm zu bringen. Die Veränderungen im Knochenmark, in Leber und Milz bleiben aber bestehen.
3. Bei gleichzeitigem Beginn der Galle- und der Typhustoxin-Innjektionen kommt die Hyperleukocytose im strömenden Blut nicht zustande, wohl aber die Vergrößerung von Leber und Milz und die Knochenmarksveränderungen.
4. Bei Auftreten von stärkeren Abszessen stellt sich, trotz Verabreichung von Typhustoxin, eine leichtere Leukocytose ein.
5. Das Typhustoxin verursacht also eine Ausschwemmungssperre für Leukocyten, und vor allem für die unreifen Vorstufen. Die Typhustoxin-Sperre wird aber durch den Reiz einer Entzündung durchbrochen.


I.
†
M.23.
M.31.
†
10,0000
9,0000
8,0000
7,0000
6,0000
5,0000
4,0000
3,0000
2,0000
1,0000
Leukocyten im cmm Blut
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Wochen


II.
M.10.
†
A
10,0000
9,0000
8,0000
7,0000
6,0000
5,0000
4,0000
3,0000
2,0000
1,0000
Leukocyten im cmm Blut
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Wochen


10 0000
9 0000
8 0000
7 0000
6 0000
5 0000
4 0000
3 0000
2 0000
1 0000
III. M.8.
T.
6.
†
Leukocyten im cmm Blut
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 W.

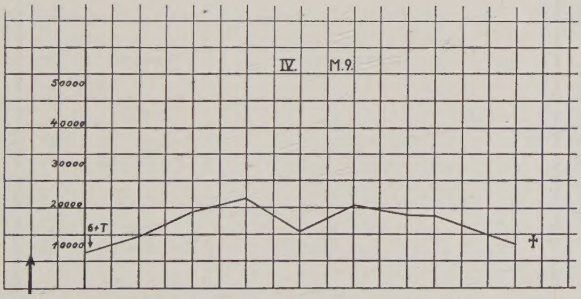

IV. M.9.
5 0000
4 0000
3 0000
2 0000
1 0000
6+T
†
Leukocyten im cmm Blut
0 1 2 3 4 5 6 7 8 Wochen

Tabelle I.

Differential-Blutbild.

Datum	10. 12.	31. 12.	8. 1.		15. 1.	4. 2.	18. 2.	4. 3.
Leukocyten	12 600	21 000	32 900		18 300	17 900	22 100	35 900
Myeloblasten	—	—	—		—	—	—	—
Myelocyten	—	—	—		—	—	—	—
Promyelocyten	—	—	—		—	—	—	—
Jugendf.	—	1	4		—	—	1	4
Stab.	1	7	10		3	2	8	11
Segment.	48	52	58		63	49	50	59
Eosino.	—	1	1		—	—	—	—
Basoph.	—	—	—		—	—	—	—
Lympho.	42	35	22		31	42	37	20
Monoc.	9	4	5		3	7	4	6
	vor dem Versuch	nach Galle-Injektionen						
					dazu Typhustoxin			

Schrifttum.

1. Barta: Fol. hämatol. (Lpz), **48**, 287 (1933).
2. Bürger u. Uiker: Klin. Wschr. 1937 I 334.
3. Frank, in Matthes, Differentialdiagnose Innerer Krankheiten, Berlin 1928, s. 716.
4. Henning, zit. nach Schulten Nr. 8.
5. Naegeli, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Berlin 1931.
6. Oliver, Samuel u. Katzmann: Fol. hämatol. (Lpz), **59**, 189, (1938).
7. Schottmüller: in Handbuch der Inneren Mediz., Bd. 1, 2. Teil, S. 1086, Berlin 1925.
8. Schulten, H.: Die Sternalpunktion, Leipzig 1937.
9. Seyderhen u. Tammann: Klin. Wschr., 1927 II, 1177.
10. Staehelin: in Handbuch der Inneren Medizin, Bd. 1, 3. Aufl., S. 817, Berlin 1934.
11. Wolf, H. J., R. Tschesche, E. Kröger und J. Wolf: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **188**, 423 (1938).

Lebenslauf.

Am 10. III. 1908 wurde ich als Sohn des Maschinenmeisters Bernhard Dietzmann und seiner Frau Auguste geb. Gröne in Magdeburg geboren.

Von 1914—1922 besuchte ich die Mittelschule in Güsten in Anhalt, und war danach acht Jahre im Maschinenbau tätig. Dann bereitete ich mit privatim auf die Reifeprüfung vor, die ich im März 1932 vor der Prüfungskommission des Provinzialschulkollegiums in Magdeburg bestand.

Im Sommerhalbjahr 1932 begann ich das medizinische Studium an der Universität in Halle, Ostern 1936 bestand ich dort das medizinische Vorexamen, nachdem ich zwei Semester beurlaubt war. Während der klinischen Semester studierte ich an der Universität in Göttingen, wo ich am 19. 12. 1938 das medizinische Staatsexamen bestand.

Vom 20. 12. 1938 bis 30. 9. 1939 war ich Medizinalpraktikant an der Medizinischen Klinik in Göttingen. Rückwirkend zum 1. 9. 1939 wurde mir dann die ärztliche Bestallung erteilt. Seit dem 15. 10. 1939 bin ich Hilfsarzt am Staatlichen Gesundheitsamt in Osterode (Harz), und wurde jetzt zum Heeresdienst eingezogen, um meiner Dienstpflicht zu genügen.